

Der Einfluß der akuten Kohlenmonoxydvergiftung auf
den Glykogengehalt von Skelettmuskulatur, Herz, Gehirn
und Leber normaler und mit dem β -Sympathicolyticum
Kö 592 (1-(isopropylamino)-3(m-toloxyl)-2propanol. HCl)
sowie mit Reserpin vorbehandelter Tiere

Volker H. Zimmermann

1967

Aus dem Institut für P h a r m a k o l o g i e der
Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. F. H e i m

Der Einfluß der akuten Kohlenmonoxydvergiftung auf den Glykogengehalt
von Skelettmuskulatur, Herz, Gehirn und Leber normaler und mit dem
B-Sympathicolyticum Kö 592 (1-(isopropylamino)-3(m-toloxyl)-2propanol.
HCl) sowie mit Reserpin vorbehandelter Tiere

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Volker H. Zimmermann

aus Dresden

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg

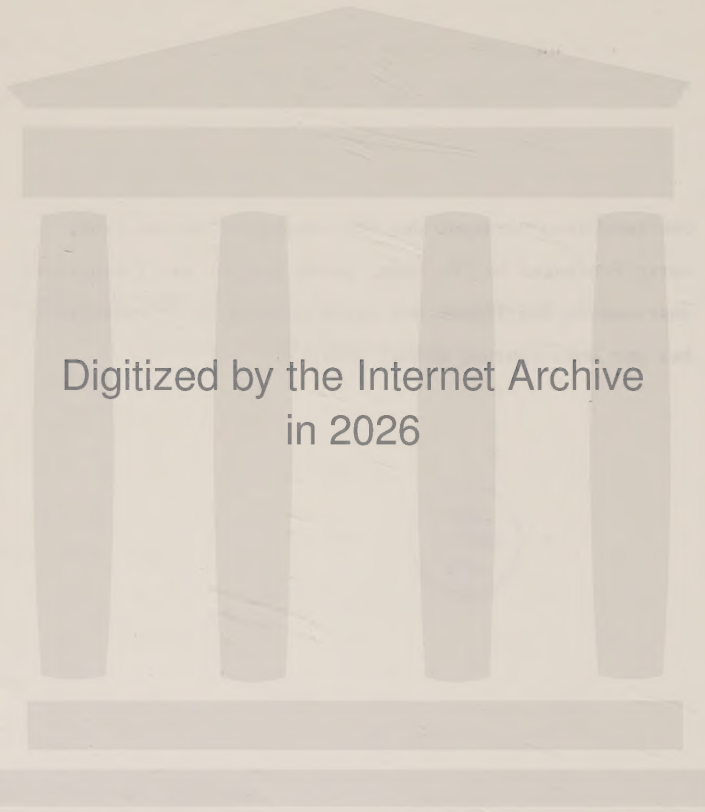


Dekan: Prof. Dr. Wetterer

Referent: Prof. Dr. F. Heim

Tag der mündlichen Prüfung: 4. 12. 1967

Dem verehrten Vorstand des Pharmakologischen Institut,
Herrn Professor Dr. F. Heim, danke ich für die freundliche
Überlassung des Themas und seine großzügige Unterstützung
bei der Durchführung dieser Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0059

Glykogen als die hochmolekulare Speicherform der Kohlehydrate wird durch eine Phosphorylase zu Glucose-1-Phosphat depolymerisiert. Diese Phosphorylase wird durch das zyklische 3,5-AMP aktiviert. Die Umwandlung von ATP in das zyklische 3,5-AMP erfolgt durch die Adenylzyklase, ein Ferment, das durch mehrere körpereigene Substanzen, so vor allem durch Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, somatotropes Hormon, Glucagon und andere stimuliert wird. Das Adenylzyklasesystem besitzt offenbar adrenerge β -Rezeptoren, mit denen vor allem Adrenalin, doch auch in geringerem Grade Noradrenalin, zu reagieren vermag, so daß die das Glykogen aktivierende Wirkung der Katecholamine (Adrenalin und Noradrenalin) über die Erregung dieser β -Rezeptoren zustande kommen dürfte. Daraus ergibt sich, daß die glykogenolytische Wirkung aller anderen körpereigenen Wirkstoffe, die wir oben angeführt haben, über die Erregung von Rezeptoren zustande kommen dürfte, die nicht mit den adrenergen β -Rezeptoren identisch sind.

Sauerstoffmangelzustände führen wie bekannt zu einer Erregung des Sympathicus und zu einer vermehrten Freisetzung von Katecholaminen aus dem Nebennierenmark. Ein einfacher Parameter für eine verstärkte Katecholaminwirkung ist am Gesamttier die Zunahme der Herzfrequenz, die auf der positiv chronotropen Wirkung der Katecholamine beruht.

Wir haben nun als erstes in dieser Arbeit untersucht, inwieweit eine durch Einatmen von Kohlenmonoxyd erzeugte Hypoxie über die Freisetzung von Katecholaminen und einer Aktivierung des glykogenolytischen Systems zu einer Abnahme des Glykogengehalts in Skelettmuskel, Herz, Gehirn und Leber führt. Zur Klärung der Frage, inwieweit an diesen Vorgängen die Katecholamine beteiligt sind, haben wir die Hypoxie an Tieren erzeugt, die entweder mit einem β -Sympathicolyticum oder mit Reserpin vorbehandelt waren. β -Rezeptorenblocker sind chemische Verbindungen, die in

spezifischer Weise adrenerge β -Rezeptoren kompetitiv ausschalten. Reserpin dagegen ist eine Substanz, die in höherer Dosierung alle Katecholamine speichernden Organe an Noradrenalin und Adrenalin hochgradig wenn auch niemals ganz verarmt¹. Es ist also zu erwarten, daß, wenn die glykogenolytische Wirkung einer durch Kohlenmonoxyd hervorgerufenen Hypoxie durch vermehrte Freisetzung von Katecholaminen zustande kommt, β -Rezeptorenblockade bzw. Reserpinvorbehandlung diesen Effekt aufheben oder abschwächen müßte.

M e t h o d i k

Alle Versuche wurden an weiblichen, weißen Mäusen des Inzuchtstammes NMRI gemacht, die freien Zugang zu einer Standarddiät (Altromin) und zu Wasser hatten. Das Ausgangsgewicht der Mäuse betrug ca. 20-25 g. Stärkere Körpergewichtsverluste bis zu 25% traten nur bei den mit Reserpin wie im folgenden beschrieben behandelten Tieren auf. Die Umgebungstemperatur wurde konstant auf 24⁰ C gehalten. Die Versuche teilten sich in 4 Serien, wobei jeder Serie eine gleichgroße Gruppe von Kontrolltieren gegenüberstand. Die Zahl der Einzeluntersuchungen, aus denen die in dieser Arbeit angegebenen Mittelwerte berechnet wurden, betrug 6-32. Die Versuchsergebnisse wurden statistisch mit Hilfe der Studentischen t-Verteilung überprüft. Die Streuung der Einzelwerte wurde als mittlerer Fehler des Mittelwertes angegeben. Der Unterschied zwischen zwei Werten wurde als signifikant angesehen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit $P \leq 0,05$ war.

1. Normaltiere wurden in einer geschlossenen Apparatur für 5 bzw. 10 min einer 0,5 Vol%igen Kohlenmonoxydatmosphäre in Luft ausgesetzt. Die Überlebenden Tiere wurden unmittelbar im Anschluß an die Exposition in flüssigem Sauerstoff eingefroren und das Glykogen von Muskel, Herz, Gehirn und Leber nach Kemp und Kits van Heijningen² als Gesamtglykogen

bestimmt. Als Zeichen des Überlebens wurden deutliche Thoraxexkursionen gewertet.

2. Einer gleichgroßen Gruppe von Tieren wurde 30 min vor der CO-Exposition 50 gamma/g Tier Kö 592 (1-(Isopropylamino)-3-(m-Toloxyl)-2-propanol.HCl) intraperitoneal verabreicht. Die Tiere wurden der 0,5%igen CO-Atmosphäre ausgesetzt und im Übrigen mit ihnen wie unter erstens verfahren. Ein gleichgroßer Teil der mit Kö 592 vorbehandelten Tiere wurde nach 30 min ohne CO-Exposition eingefroren, um die Eigenwirkung des Kö 592 festzustellen.

3. Einer dritten Gruppe von Tieren wurde im Abstand von 12 Stunden zweimal 2 mg/kg Tier Reserpin (Sedaraupin, Boehringer) intraperitoneal gespritzt und die Tiere wie oben behandelt, wobei auch hier wieder eine gleichgroße Gruppe ohne CO-Exposition eingefroren wurde, um die Eigenwirkung des Reserpin festzustellen.

4. Hier wurden sowohl normal- wie Kö 592- als auch Reserpin-Tiere (Dosierung wie oben) der 0,5 Vol%igen CO-Atmosphäre ausgesetzt, wobei fortlaufend über 3 min das EKG (Siemens-Supercardiostat) registriert wurde. Um ein Anlegen der Nadelelektroden zu ermöglichen, wurden die Tiere vorher mit 2 g/kg Urethan i.p. narkotisiert und auf einen Operationstisch geschnallt. Anschließend wurde die Herzfrequenz anhand voll ausgebildeter Vorhof-Kammer-Komplexe bestimmt.

Das Kohlenmonoxydhämoglobin wurde an einer Gruppe von Normaltieren im Anschluß an eine 5- bzw. 10-minütige CO-Exposition nach Hüfner und Heilmeyer, wie bei Schwerd beschrieben, bestimmt.³

V e r s u c h s e r g e b n i s s e

Abb. 1 zeigt die Überlebensrate bei Tieren, die 10 min lang einer 0,5%igen CO-Atmosphäre ausgesetzt waren. Bei 5 min CO-Zeit überlebten praktisch alle Tiere. Bei 10 min CO-Zeit überlebten von den Normaltieren noch 50%, die übrigen Tiere verstarben an einer Herzinsuffizienz, die sich im EKG mit Extrasystolen und Blockbildung manifestierte.

Bei Prämedikation von 50 gamma Kö 592/g Tier zeigte sich eine weitere Abnahme der Überlebensrate auf 47%, wogegen bei reserpinisierten Tieren (zweimal je 2 mg/kg Tier) eine Zunahme auf 58% eintritt, entsprechend des geringeren O₂-Bedarfs der stark sedierten Tiere.

Der CO-Hb betrug bei 5-minütiger Exposition ca. 56%, bei 10 min CO-Zeit 70%.

Sowohl am Muskel ($-22\% \pm 4\%$) als auch am Herzen ($-31\% \pm 3\%$), am Gehirn ($-29\% \pm 2\%$) und an der Leber ($-28\% \pm 5\%$) finden sich nach 10 min CO-Exposition eine deutliche Abnahme des Gesamtglykogengehalts dieser Organe gegenüber Tieren, die keiner CO-Atmosphäre ausgesetzt waren (Abb. 2).

Die Werte der 5-minütigen Exposition liegen dabei etwa linear zwischen dem Normalwert und den 10-Minuten-Werten und sind bei Muskel und Leber nicht signifikant.

Wie aus dem Anfangsteil der Abb. 3 (Kolumnen) hervorgeht, stieg unter dem Einfluß des β -Sympathicolyticums Kö 592 der Glykogengehalt im Muskel nicht signifikant und im Herzen signifikant ($+37\% \pm 3\%$) an. Im Gehirn und in der Leber wurde ein geringer Abfall gemessen. Setzt man die Tiere einer CO-Atmosphäre aus, so fand sich auch nach einer Exposition von 10 min Dauer in der Muskulatur kein signifikanter

Abfall des Glykogen mehr. Anders im Herzen, wo nach 5 min schon ein Abfall um $40\% \pm 1\%$ erfolgte. In Gehirn und Leber fand sich erst nach 10 min Exposition ein Abfall um $-29\% \pm 3\%$ bzw. $-24\% \pm 4\%$ (Abb. 3, Kurven).

Nach Vorbehandlung der Versuchstiere mit 2 mg/kg Tier Reserpin zweimal im Abstand von 12 Stunden fiel unter Reserpin allein das Glykogen in der Muskulatur deutlich ab ($-27\% \pm 14\%$). Im Herzen zeigte sich ein Anstieg um $+89\% \pm 7\%$. Im Gehirn war kein Unterschied zu finden, und in der Leber zeigte sich ein deutlicher Abfall ($-48\% \pm 7\%$) (Abb. 4, Kolumnen).

Setzte man die reserpinisierten Tiere der CO-Atmosphäre aus, so unterblieb in der Muskulatur auch hier ein signifikanter Abfall des Glykogens. Im Herzen war dieser Abfall schon nach 5 min deutlich ($-74\% \pm 18\%$) und sank innerhalb der nächsten 5 min nochmals um $36\% \pm 19\%$. In Gehirn und Leber wurde ein Abfall erst nach 10 min CO-Exposition deutlich ($-33\% \pm 4\%$ bzw. $-51\% \pm 5\%$) (Abb. 4, Kurven).

Um auszuschließen, daß eine Unterdosierung sowohl bei Kö 592 als auch bei Reserpin vorlag, wurde als Indikator für eine Katecholaminwirkung die Herzfrequenz geprüft. Sowohl unter Kö 592 als auch Reserpin allein fand sich eine Abnahme der Herzfrequenz (Dosierung wie oben). Setzte man die Tiere nun der 0,5 Vol%igen CO-Atmosphäre aus, so trat bei Normaltieren innerhalb von 3 min eine Steigerung um 16% auf. Bei Kö 592- und Reserpin-Tieren unterblieb dieser Anstieg der Herzfrequenz. Unter Kö 592 zeigte sich dabei eher eine abfallende Tendenz (Abb. 5).

D i s k u s s i o n d e r V e r s u c h s e r g e b n i s s e

Daß die von uns angewandte Kohlenmonoxydkonzentration in Luft zu einer Sympathicuserregung und zu einer verstärkten Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark führt, ergibt sich aus dem Anstieg der Herzfrequenz schon innerhalb der ersten 2 min der CO-Exposition. Daß andererseits die von uns angewandten Mengen des β -Sympathicolyticums Kö 592 und des Reserpin voll ausreichen, um den Einfluß der reaktiv freigesetzten Katecholamine auf das Erfolgsorgan aufzuheben, ergibt sich aus der Tatsache, daß im Gegensatz zu den Normaltieren die initiale Herzfrequenzsteigerung nach Reserpin ausbleibt, nach Kö 592 sogar eine Pulsverlangsamung auftritt (vergl. dazu 4. und 5.). Der Antikatecholamineffekt des Kö 592 und des Reserpin zeigt sich bereits an der Abnahme der Herzfrequenz auch ohne CO-Reiz, bei Kö 592-Tieren um 26%, bei Reserpin-Tieren um 16%, was mit den Befunden von O.Strubelt⁶ übereinstimmt.

Die Intensität der CO-Wirkung wurde mit einer Konzentration von 0,5 Vol% in Luft so abgestimmt, daß der CO-Hb nach 10 min 70% betrug und etwa 50% der Tiere eine Exposition von 10 min überlebten. Die etwas größere Überlebensrate nach Vorbehandlung mit Reserpin dürfte darauf beruhen, daß die Tiere hochgradig sediert und die Körpertemperatur erniedrigt war und deshalb der Sauerstoffbedarf der Tiere a priori unter dem der Normaltiere lag.

Auffallend ist die Eigenwirkung des β -Sympathicolyticums Kö 592 und die des Reserpin auf den Glykogengehalt des Herzens, der Muskulatur und der Leber. Bereits 30 min nach Verabreichung von Kö 592 ist der Glykogengehalt des Herzens um $37\% \pm 3\%$ gegenüber der Norm erhöht, der der Leber vermindert. Fast den gleichen Effekt finden wir nach Reserpin. Wieder ist der Glykogengehalt des Herzens um $89\% \pm 7\%$ erhöht,

die Leber dagegen an Glykogen verarmt ($-48\% \pm 7\%$). Nach Reserpin hat auch der Glykogengehalt der Muskulatur abgenommen ($-27\% \pm 14\%$). Der Anstieg des Glykogens im Herzen beruht sehr wahrscheinlich auf der negativ chronotropen Wirkung, die Kö 592 und Reserpin über die Ausschaltung der Katecholaminwirkung auf dieses Organ ausüben. Die Abnahme der Herzarbeit geht mit einer Abnahme des Energiebedarfs einher, und diese führt zu einem verminderten Abbau von Glykogen im Herzen. Eine geringe Abnahme des Leberglykogens unter Kö 592 wurde von Estler und Ammon⁷ mitgeteilt, die dem Kö 592 eine glykogenolytische Eigenschaft zuschreiben. Die Abnahme des Muskel- und Leberglykogens nach Reserpin hat ihre Ursache vor allem darin, daß die durch Reserpin hochgradig sedierten Tiere innerhalb von 12 Stunden vor Bestimmung des Glykogens keine Nahrung mehr zu sich nahmen, so daß sich die Glykogenverluste der Muskulatur und der Leber aus der mangelnden Aufnahme von Kohlehydraten erklären. Nach Balzer und Palm⁸ wurden nach Reserpin auch Glykogenzunahmen außer im Herzen auch in der Muskulatur, Leber und Gehirn gefunden, ein Reserpineffekt, der in unseren Versuchen nicht zu beobachten war.

Wie aus Abb. 2 hervorgeht, bewirkt die durch CO hervorgerufene Hypoxie in Muskel, Herz, Gehirn und Leber eine deutliche Abnahme des Glykogens innerhalb der Expositionszeit von 10 min. Nach Ausschaltung der Katecholaminwirkung durch das B-Sympathicolyticum Kö 592 bzw. durch Reserpin ergeben sich gegenüber den unbehandelten Kontrollversuchen folgende Unterschiede: der Glykogenabfall in der Skelettmuskulatur wird praktisch verhindert; im Herzen sinkt trotz Vorbehandlung mit Kö 592 bzw. Reserpin das Glykogen unter der CO-Exposition ab; in Gehirn und Leber ist der Abfall des Glykogens zwar zeitlich um 5 min verzögert, doch fällt auch in diesen beiden Organen unter Vorbehandlung

mit Kö 592 bzw. Reserpin das Glykogen in den zweiten 5 min ab.

Für die Erklärung der Befunde gibt es zwei Möglichkeiten. Entweder die β -Rezeptorenblockade bzw. die Katecholaminverarmung durch Reserpin sind nur partieller Natur, so daß zur Aktivierung des glykogenolytischen Systems noch restliche adrenerge β -Rezeptoren bzw. Restmengen von Katecholaminen zur Verfügung stehen, oder man müßte von der Tatsache ausgehen, daß neben den Katecholaminen auch andere Hormone das glykogenolytische System zu aktivieren vermögen. Dies gilt vor allem für das ACTH, das sicher durch Asphyxiereize abgegeben wird, da die gesteigerte ACTH-Bildung, Abgabe und Stimulierung der Nebennierenrinde durch ACTH zu den charakteristischen Erscheinungen einer Stressituation gehören. Daß die Vorbehandlung mit Kö 592 bzw. Reserpin nicht ohne jede Wirkung auf die Aktivierung des glykogenolytischen Systems war, ergibt sich daraus, daß Kö 592 und Reserpin den Glykogenabfall in der Skelettmuskulatur fast vollständig unterdrücken. Man muß deshalb annehmen, daß die Stimulierung der Glykogenolyse in der Skelettmuskulatur vorwiegend über Katecholamine erfolgt. In Gehirn und Leber wird der Einfluß der β -Blockade bzw. der Katecholaminverarmung dadurch deutlich, daß im Gegensatz zu den unbehandelten Kontrollen nach Kö 592- bzw. Reserpinvorbehandlung die Glykogenolyse erst mit 5-minütiger Verspätung einsetzen kann.

Man müßte aus diesen Befunden also folgern, daß eine Asphyxie als erstes zu einer Katecholaminfreisetzung führt, deren Wirkung auf das glykogenolytische System in Gehirn und Leber durch Kö 592 und Reserpin verhindert oder aufgehoben wird, daß jedoch im weiteren Verlauf einer Asphyxie auch andere Hormone, wie z.B. das ACTH, vermehrt freigesetzt werden, die nunmehr unabhängig von den β -Rezeptoren

den Glykogenabbau in Gehirn und Leber stimulieren. Auch ohne initiale Hämmerwirkung scheinen Kö 592 und Reserpin am Herzen zu sein, da in diesem Organ auch in den ersten 5 min der Glykogengehalt erheblich absinkt. Jedoch muß das Herz unter den untersuchten Organen als einziges dauernd eine erhebliche mechanische Arbeit leisten und hat somit vermutlich auch den größten Energiebedarf, der aus dem Abbau von Glykogen jedenfalls teilweise gedeckt werden muß.

Z u s a m m e n f a s s u n g

Weibliche, weiße Mäuse wurden 5 bzw. 10 min lang einer Luftatmosphäre ausgesetzt, in der 0,5 Vol% Kohlenmonoxyd enthalten waren. Die Überlebensrate betrug nach 5 min 100%, nach 10 min 50%. In Skelettmuskulatur, Gehirn, Herz und Leber fiel der Glykogengehalt nach 5 und 10 min ab. Bei den Tieren, denen 30 min vor der CO-Exposition 50gamma/g Tier eines β -Sympathicolyticums, Kö 592, verabreicht wurde, wurde in der Muskulatur unter der CO-Einwirkung kein Glykogenabfall beobachtet. In Gehirn und Leber setzte er mit 5 min Verspätung ein. Im Herzen blieb er völlig unbeeinflusst. Das gleiche war bei den Tieren der Fall, denen 24 Stunden und 12 Stunden vor der Exposition je 2 mg/kg Tier Reserpin gegeben wurde. Die Antikatecholaminwirkung der von uns verwendeten Kö 592- bzw. Reserpinmenge ergibt sich aus der Tatsache, daß die unter CO zu beobachtende Zunahme der Herzfrequenz durch Reserpin- und Kö-Vorbehandlung völlig unterdrückt werden konnte. Die negativ chronotrope Wirkung des Kö 592 und Reserpin kam weiterhin darin zum Ausdruck, daß nach Verabreichung des Kö 592 30 min vor der Exposition und 24 Stunden nach Verabreichung des Reserpin die Herzfrequenz um 24% bzw. um 16% vermindert war.

Die Eigenwirkung des Reserpin und Kö 592 auf den Kohlehydratstoffwechsel äußerte sich in einer erheblichen Zunahme des Glykogengehalts

des Herzens. Die Abnahme des Muskel- und Leberglykogens nach Reserpin ist die Folge einer mindestens 12-stündigen Nahrungskarenz infolge starker Sedierung der Tiere. Für die Versuchsergebnisse bieten sich folgende Erklärungsmöglichkeiten an:

Entweder sind die von uns angewendeten Kö 592-bzw. Reserpindosen noch nicht ausreichend, um alle adrenergen β -Rezeptoren zu blockieren, bzw. um den Katecholamingehalt der Organe so weit herabzusetzen, daß eine Stimulierung des glykogenolytischen Systems durch Katecholamine in allen Organen unterbleibt.

Oder als zweite Erklärung muß von der Tatsache ausgegangen werden, daß unter einem Asphyxiereiz auch andere Hormone, z.B. aus dem Hypophysenvorderlappen das ACTH, vermehrt freigesetzt werden. ACTH gehört zu den Stoffen, die neben den Katecholaminen das glykogenolytische System zu aktivieren vermögen. Dieser Effekt kommt ohne eine Mitbeteiligung der adrenergen β -Rezeptoren zustande.

L i t e r a t u r

1. B.B.Brodie, "Control by the Central Nervous System of Mobilisation and Utilisation of Triglycerids and Glycogen" in: Collection of Lectures Commemorating the Inauguration of the New Shionogi Research Laboratory Building, Osaka, Japan
2. A.Kemp and A.I.M.Kits van Heijmingen, "A colorimetric micromethod for determination of glycogen in tissues", *Biochem.J.* 56:646 (1954)
3. W.Schwerd, "Der rote Blutfarbstoff und seine wichtigsten Derivate. Nachweis, gerichtsmedizinische und toxikologische Bedeutung", Verlag M.Schmidt-Römhild, Lübeck (1962), S.121
4. F.Heim und E.Kaiser, "Der Einfluß des Reserpins auf die Erregung, Wiederbelebung und den Stoffwechsel des asphyktischen Herzens", *Med.Pharmacol.exp.* 15:568-578 (1966)
5. D.Strubelt, C.-J.Estler, F.Heim, "Überlebenszeit, Wiederbelebungszeit, Glykogen-, ATP-und Kreatinphosphatgehalt des asphyktischen Herzens unter dem Einfluß des Sympathicolyticums Propranolol", *Klin.Wch.Schr.* 44/9:528-530 (1966)
6. D.Strubelt, "Die kalorigene und positiv chronotrope Wirkung sympathicomimetischer Amine und ihre Beeinflussung durch Blockade der adrenergischen β -Rezeptoren", *Arzneim.-Forsch.* 16,587-592 (1966)
7. C.-J.Estler and H.P.T.Ammon, "The influence of the β -sympathicolytic agent propranolol on glycogenolysis and glycolysis in muscle, brain and liver of white mice", *Biochem.Pharm.* Vol.15, pp.2031-35 (1966) G.8.
8. H.Balzer und D.Palm, "Über den Mechanismus der Wirkung des Reserpins auf den Glykogengehalt der Organe", *Naunyn-Schmiedeberg's Arch., exp. Path.Pharmak.*, Bd.243 (1962)

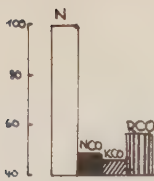


Abb. 1

Überlebensrate von Mäusen

nach 10 Min CO-Exposition 0.5 Vol %

N: Kontrollen ohne CO-Exposition

NCO: Normaltiere nach Exposition

KCO: Tiere, die 30 Min vor Exp. mit 50 μ /g K₆592 behandelt wurden

RCO: Tiere, die 24h und 12h vor Exp. 2mg/kg Res. erhielten

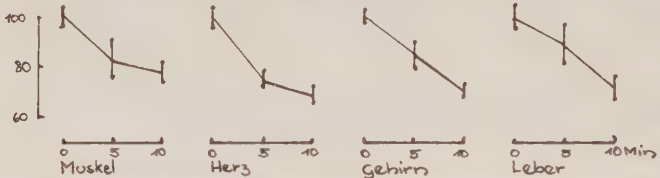


Abb. 2

Glykogengehalt der Organe nach Exp. in eine 0.5 Vol%ige CO-Atm.

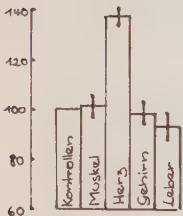
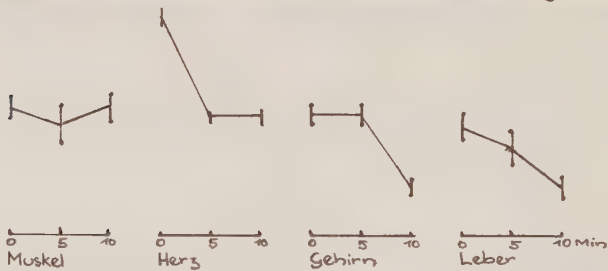


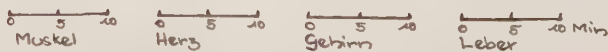
Abb. 3
Glykogengehalt der Organe 30 Min nach 50 μ /g Tier K₆592



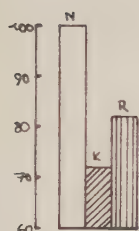
Glykogengehalt der Organe nach Praemedikation von 50 μ /g Tier K₆592 30 Min vor CO-Exp. in eine 0.5%ige CO-Atm.



Abb. 4
Glykogengehalt der Org. nach 2maliger Gabe von je 2mg/kg Reserpin im Abstand von 12 Std.



Glykogengehalt der Org. nach Praemedikation von je 2mg/kg Reserpin 24 und 12 Std. vor CO-Exp. (0.5 Vol.%)



Herzfrequenz

von N: Normaltiere

K: Tiere, die 30 Min vor Messung mit 50 μ /g Tier Kö 592 behandelt wurden.

R: Tiere, die 24 und 12 Std. vor Messung je 2 mg/kg Tier Reserpin erhielten.

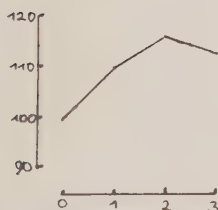
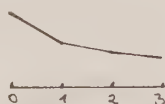
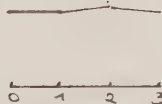


Abb. 5 Herzfrequenz von Normaltieren, die der 0.5%igen CO-Atm. ausgesetzt wurden



Herzfrequenz bei CO-Exp. (0.5% CO₂) nach Prämedikation mit 50 μ /g Tier Kö 592 30 Min vor Exp.



Herzfrequenz bei CO-Exp. (0.5%) nach Prämedikat. von je 2 mg/kg Tier Reserpin 24 und 12 Std. vor Exp.

L e b e n s l a u f

Name: Volker Hellmuth Zimmermann
Geburtsdatum: 19.7.1940 zu Dresden
Eltern: Vater: Syndikus Dr.Hellmuth Zimmermann
Mutter: Renate Zimmermann, geb. Küttner
Familienstand: verheiratet
Wohnung: 85 Nürnberg, Pilotystraße 38
Ausbildung: 1946 - 1950 Grundschule in Dresden und Leipzig
1950 - 1951 Volksschule in Nürnberg
1951 - 1960 Martin-Beheim-ORS in Nürnberg
Abschluß der Schulausbildung mit Abitur vom
13.Juli 1960
8Wochen Krankenpflegepraktikum in Hausham/Obb.
WS 1960/61 - SS 1963 Studium der Medizin an der
Universität Erlangen-Nürnberg
Physikum Ende SS 1963
WS 1963/64 - SS 1964 Studium der Medizin an der
Universität Innsbruck
WS 1964 - SS 1966 Studium der Medizin an der
Universität Erlangen-Nürnberg
Famulatur an den Städt.Krankenanstalten in
Nürnberg
Abschluß des Studiums mit dem Staatsexamen vom
25.Januar 1967
z.Zt. Doktorand am Pharmakologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg

Erlangen, den 27.11.67

V. Zimmermann

BAMBERGER FOTODRUCK · RUDOLF RODENBUSCH
8600 BAMBERG - Markusplatz 22 · Telefon: 0951/26794